



Шифман Е. М. д. м. н. профессор

# Сепсис. Интенсивная терапия гемодинамических нарушений





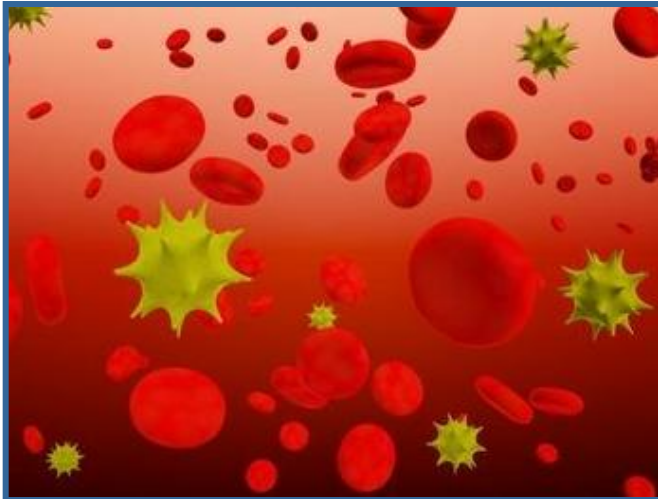
- **Мультидисциплинарный подход**



## Лечение сепсиса

### Что мы знаем:

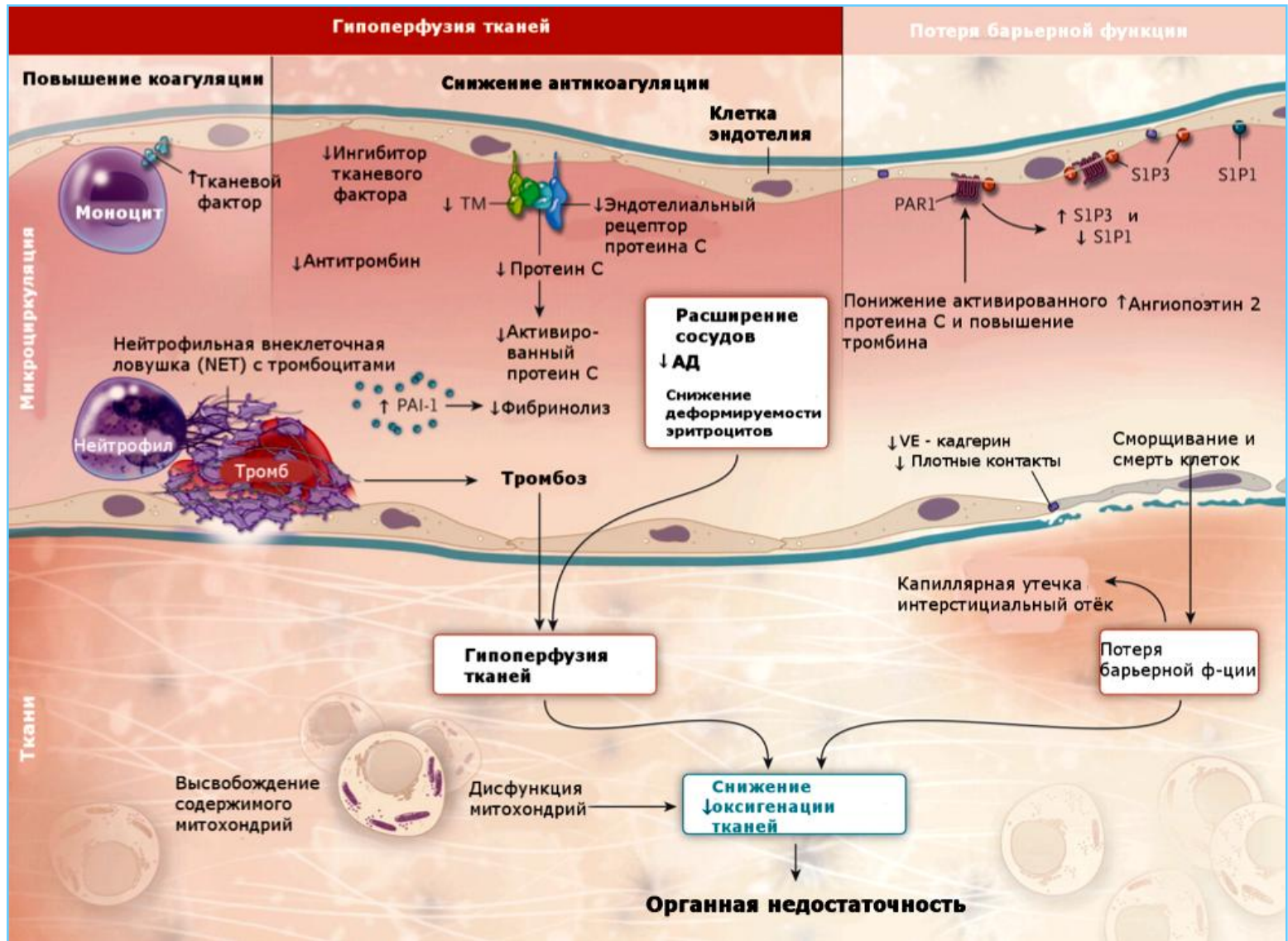
- Раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия
- Контроль источника инфекции, если это необходимо
- Инфузионная терапия
- Терапия вазопрессорами при стойкой гипотонии



### Чего мы не знаем:

- Сколько жидкости вводить?
- Какие должны быть системы мониторинга?
- Коллоиды или кристаллоиды?
- Альбумин?
- Когда интубировать пациента?
- Допамин или норадреналин?
- Есть ли место для адреналина?
- Стероиды?
- Вазопрессин?
- Когда начинать кормить?
- Контроль сахара крови?

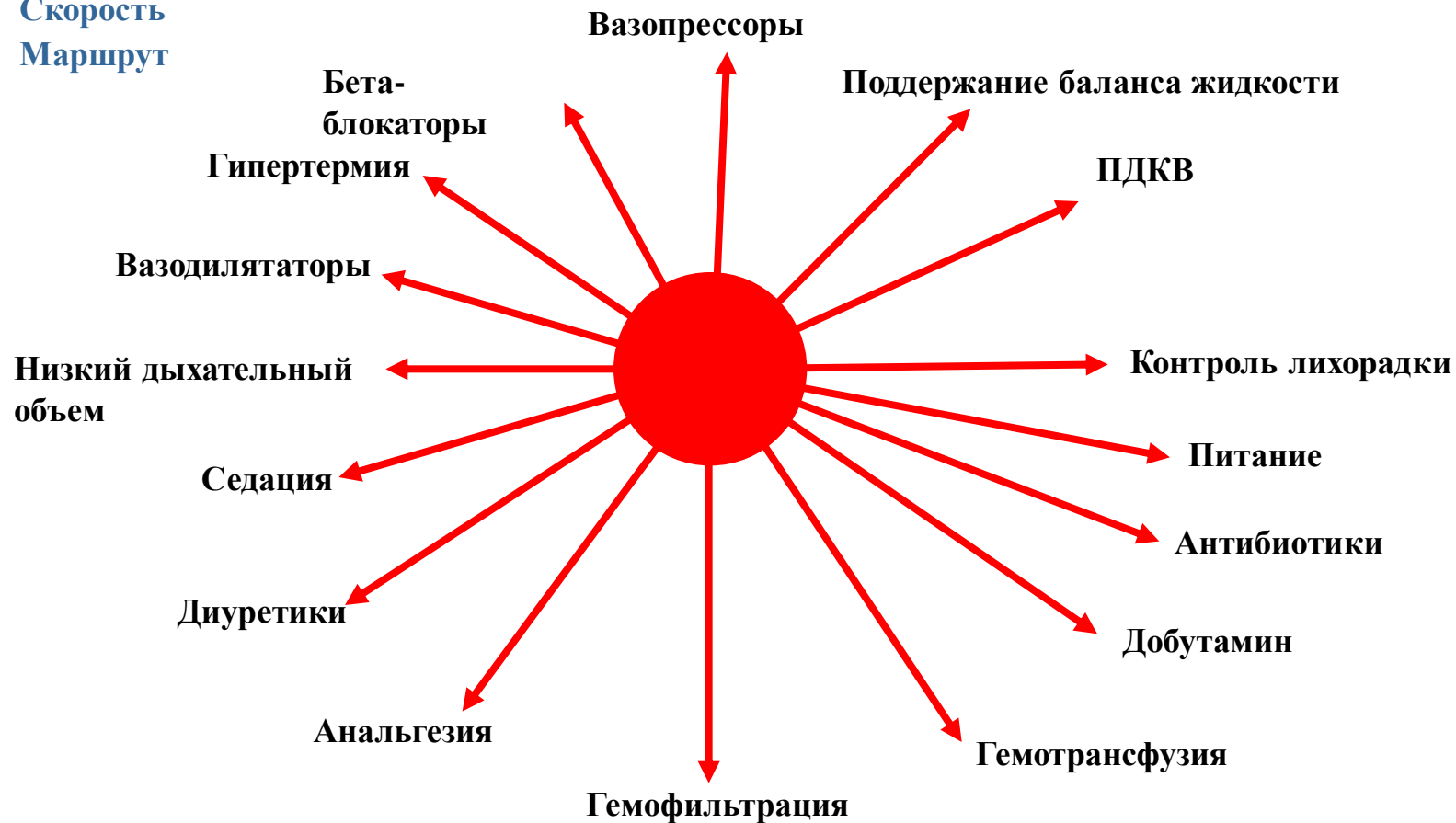




## Пилот авиалиний

Высота  
Скорость  
Маршрут

## Врач отделения интенсивной терапии



*Crit Care Med* 33: 1225–1229, 2005

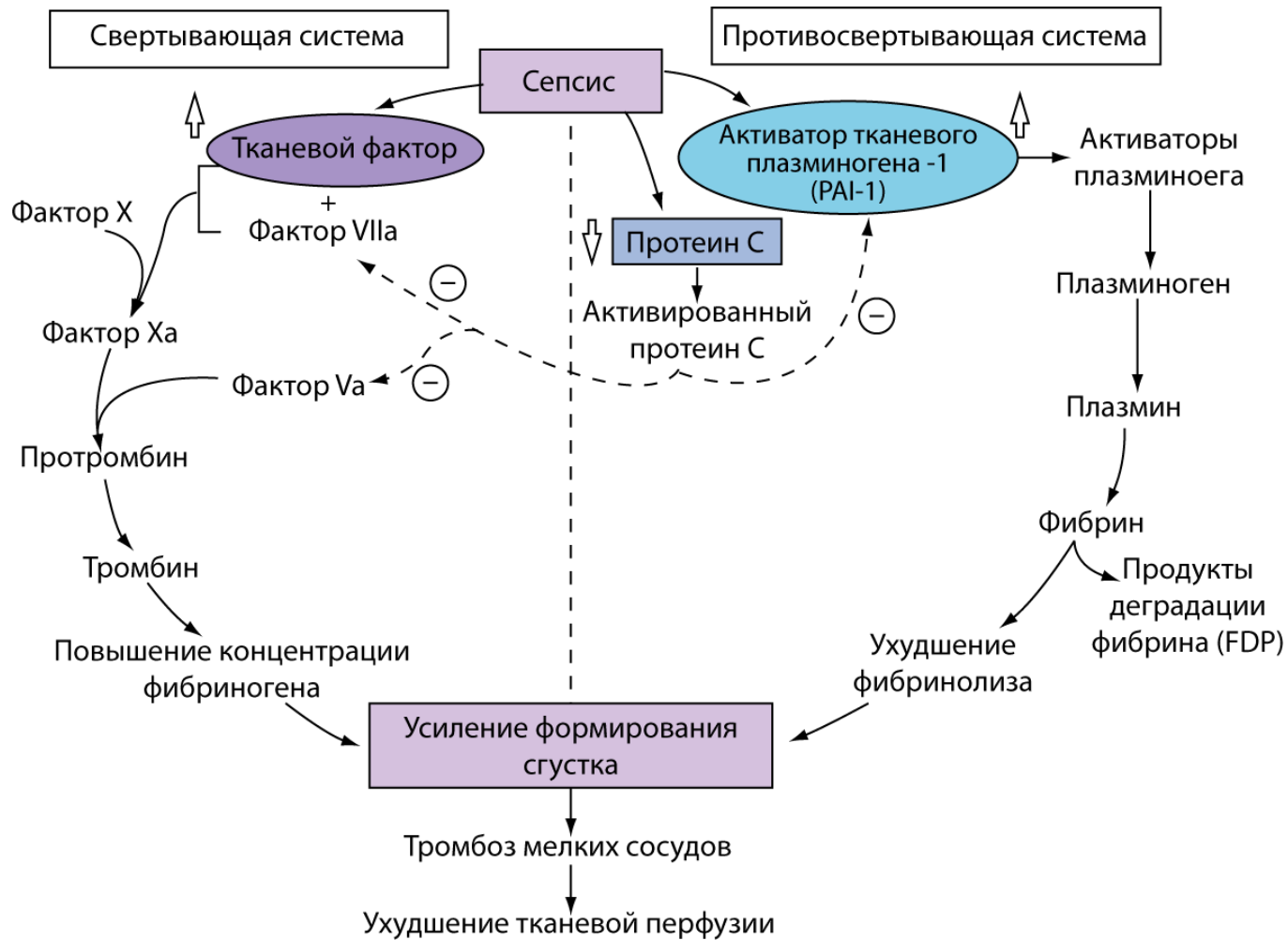


*Мультидисциплинарный подход*





# Система гемостаза при сепсисе







# New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores.

*Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl M.*

**Таблица 1. Определение системы балльной оценки рассеянного внутрисосудистого свертывания, по предложению Международного сообщества тромбоза и гемостаза**

Баллы	0	1	2	3
Чисто тромбоцитов ( $10^9$ )	> 100	$\geq 50$	<50	
D-димер, мкг/мл	$\leq 1$		1,0–5,0	> 5,0
Фибриноген, г/л	> 1,0	$\leq 1,0$		
Протромбиновый индекс, %	> 70	40–70	< 40	

Общая сумма колеблется от 0 до 8. Оценка в 5 баллов и более говорит о наличии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

*Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):314–320; quiz 328.*



## Некоторые маркеры сепсиса

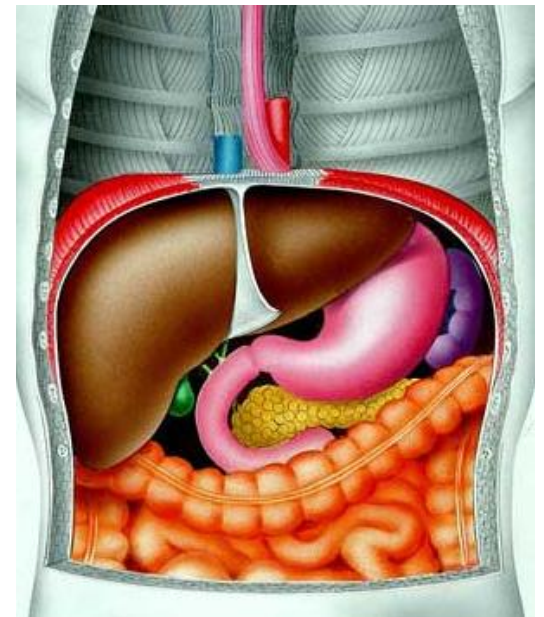
<b>Resistin lactoferrin</b>	<b>sPLA2</b>	<b>Рецепторы фактора некроза опухоли</b>	<b>Миелоид, относящийся к протеину (MRP) 8 и 14</b>
<b>Фибриноген</b>	<b>СРБ</b>		
<b>Неоптерин</b>	<b>Эластаза</b>	<b>Группа протеина высокой мобильности-1</b>	<b>Альфа1антитрипсин</b>
<b>Фосфолипаза</b>	<b>sCD163</b>		<b>sIL-1 рецепторы</b>
<b>Колептин</b>	<b>TREM</b>	<b>sCD14</b>	<b>Церулоплазмин</b>
<b>Гелзолин</b>	<b>Альфа амилоид</b>	<b>Фактор некроза опухоли</b>	<b>Протеин С</b>
<b>Gas6</b>	<b>Факторы комплемента</b>		<b>Интерферон-γ</b>
<b>Остеопонтин</b>	<b>Фосфолипаза</b>	<b>Прокальцитонин</b>	<b>Рецепторы ИЛ-2</b>
<b>ИЛ-13</b>	<b>CD 64</b>		<b>Эндотелин-1</b>
<b>ИЛ-10</b>	<b>ИЛ-6</b>	<b>Эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1</b>	<b>Гранзим К</b>
	<b>Нитриты/нитраты</b>		<b>ИЛ-8</b>
			<b>Е-селектин</b>



# Транслокация пищеварительного тракта?

## Терроризм?

**20 грамм эндотоксина тела одного человека  
могут убить миллионы людей  
(в дозе 10 нг/кг в/в)**



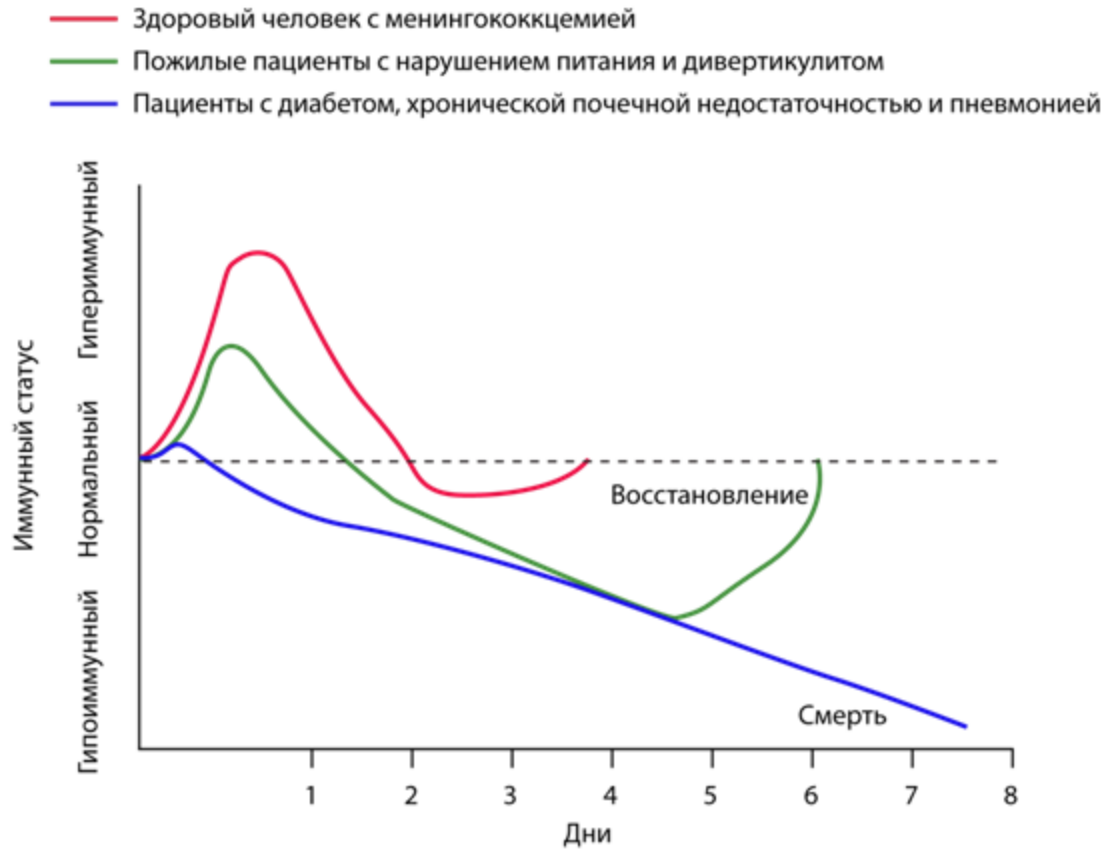




# Транслокация пищеварительного тракта?



# Сепсис всегда одинаковый?



## **Роль вазоактивных препаратов и инфузионных сред в восстановлении перфузии микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации у пациентов, находящихся в критическом состоянии**





- Синдром, который возникает вследствие неадекватной тканевой перфузии или утилизации тканевого субстрата.
- Гиповолемический
- Кардиогенный
- Экстракардиальный, обструктивный
- Распределительный



## Причины гиповолемии при сепсисе

- **Повышение проницаемости микрососудов**
- **Венозный пул (вазодилатация в области внутренних органов)**
- **Потеря жидкости во внесосудистое русло «третье пространство»?**
- **Дегидратация вследствие инфекционного заболевания**
- **Потеря жидкости вследствие: лихорадки, потоотделения и т. д.**
- **Гипервентиляция**
- **Кровопотеря**
- **Потеря жидкости около 6–10 л/24 часа**

*«Хотя гиповолемия виртуально присутствует у всех пациентов с сепсисом и септическим шоком, качественный статус инфузии один из наиболее сложных шагов в лечении»*



Rivers E. et al. *Curr Opin Crit Care* 16: 297–308, 2010

## Последствия гиповолемии при сепсисе

- Гипотония
- Тахикардия
- Шок
- Снижение сердечного выброса
- Анурия
- Кожная сыпь
- Снижение  $ScvO_2$
- Зависимость  $VO_2$  от поддержки

Органная недостаточность



Гипоксия ткани/увеличение лактата

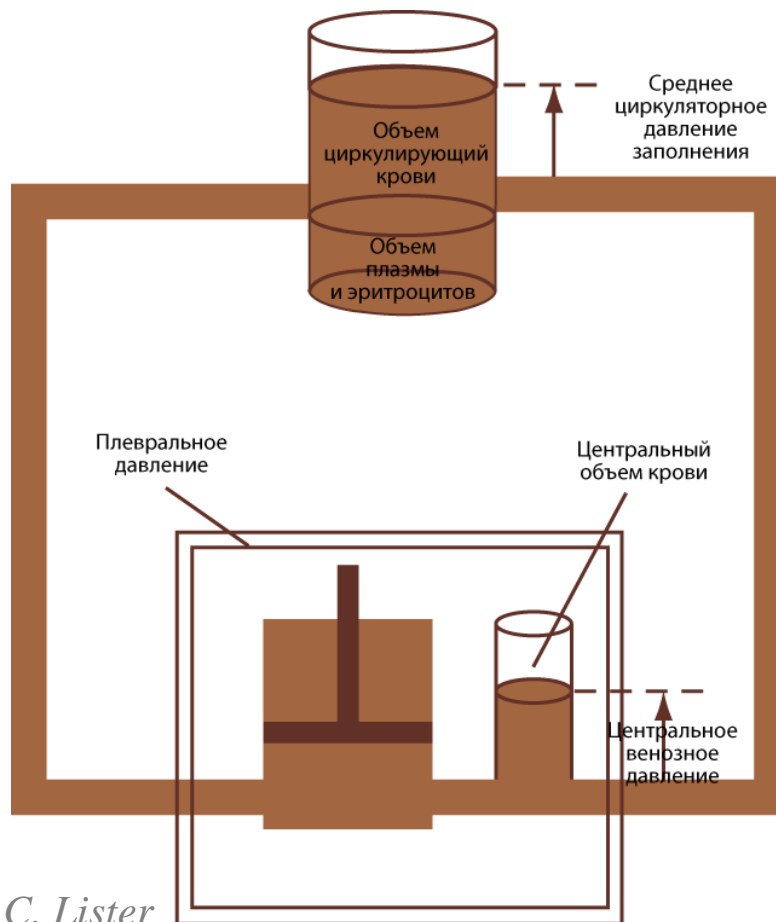


## Причины сниженного сосудистого тонуса



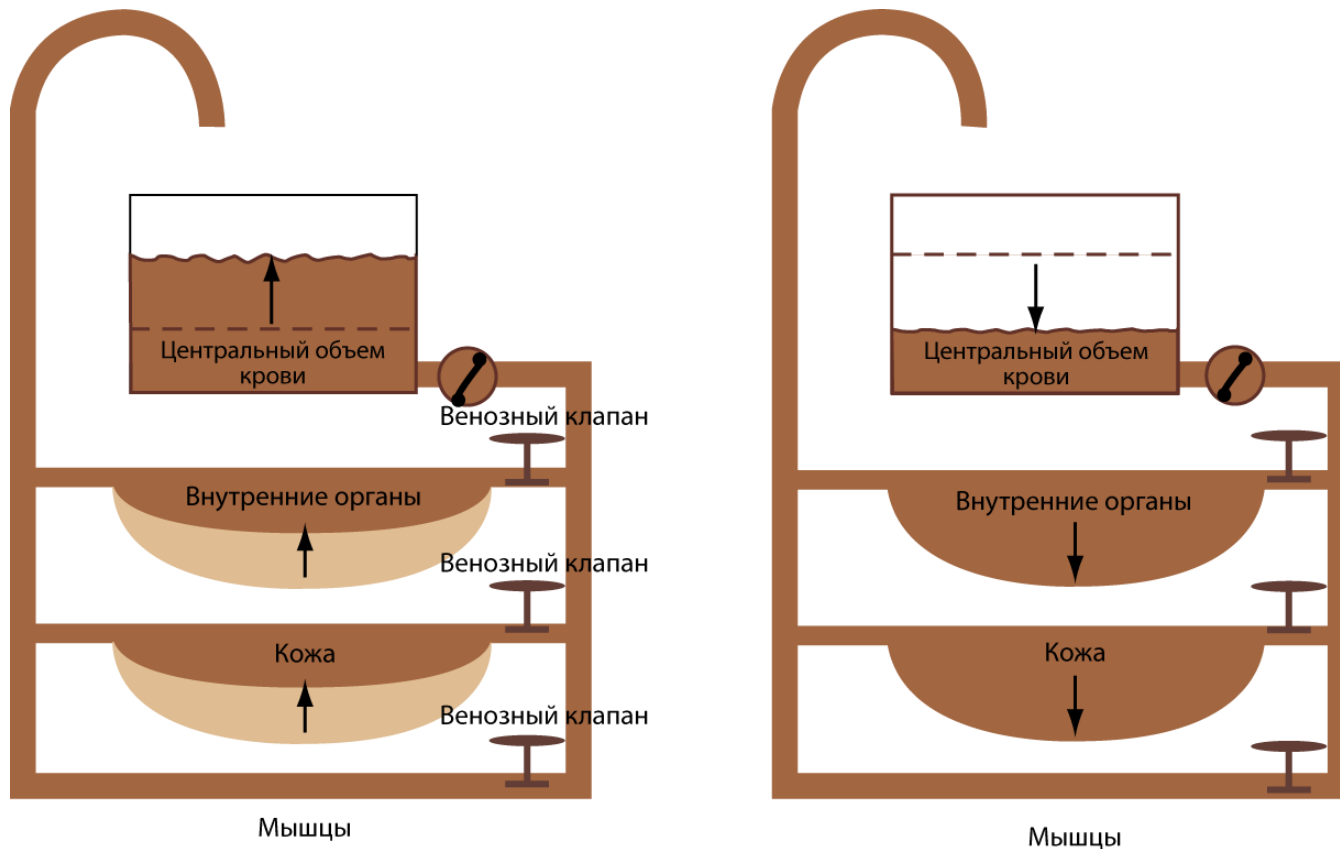
- Снижение активности адренергических рецепторов
- Оксид азота (гуанилат циклаза)
- Резистентность к кортизолу или нечувствительность к нему рецепторов вследствие повышенного выброса его в кровь
- Дефицит вазопрессина и/или резистентность к нему

## Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях



*J. Peters, J.W. Make, C. Lister*

## Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях

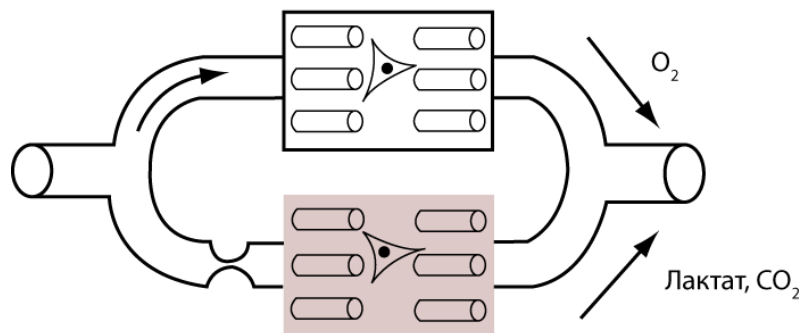


*J. Peters, J.W. Make, C. Lister*

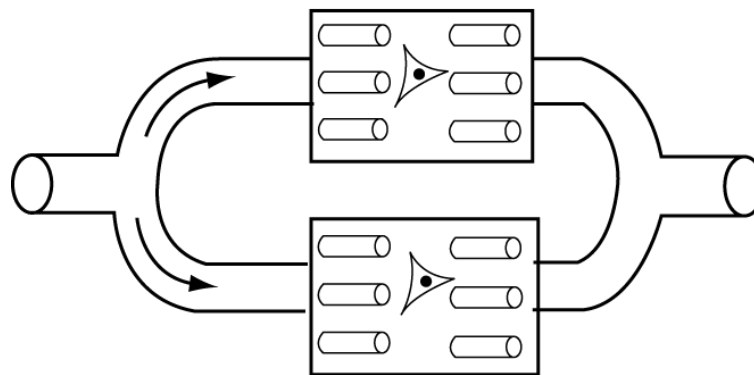


# Если открыть сосуды микроциркуляторного русла, то сможет ли вазодилатация оказаться полезной при сепсисе?

Модель шунтов, возникающих при сепсисе

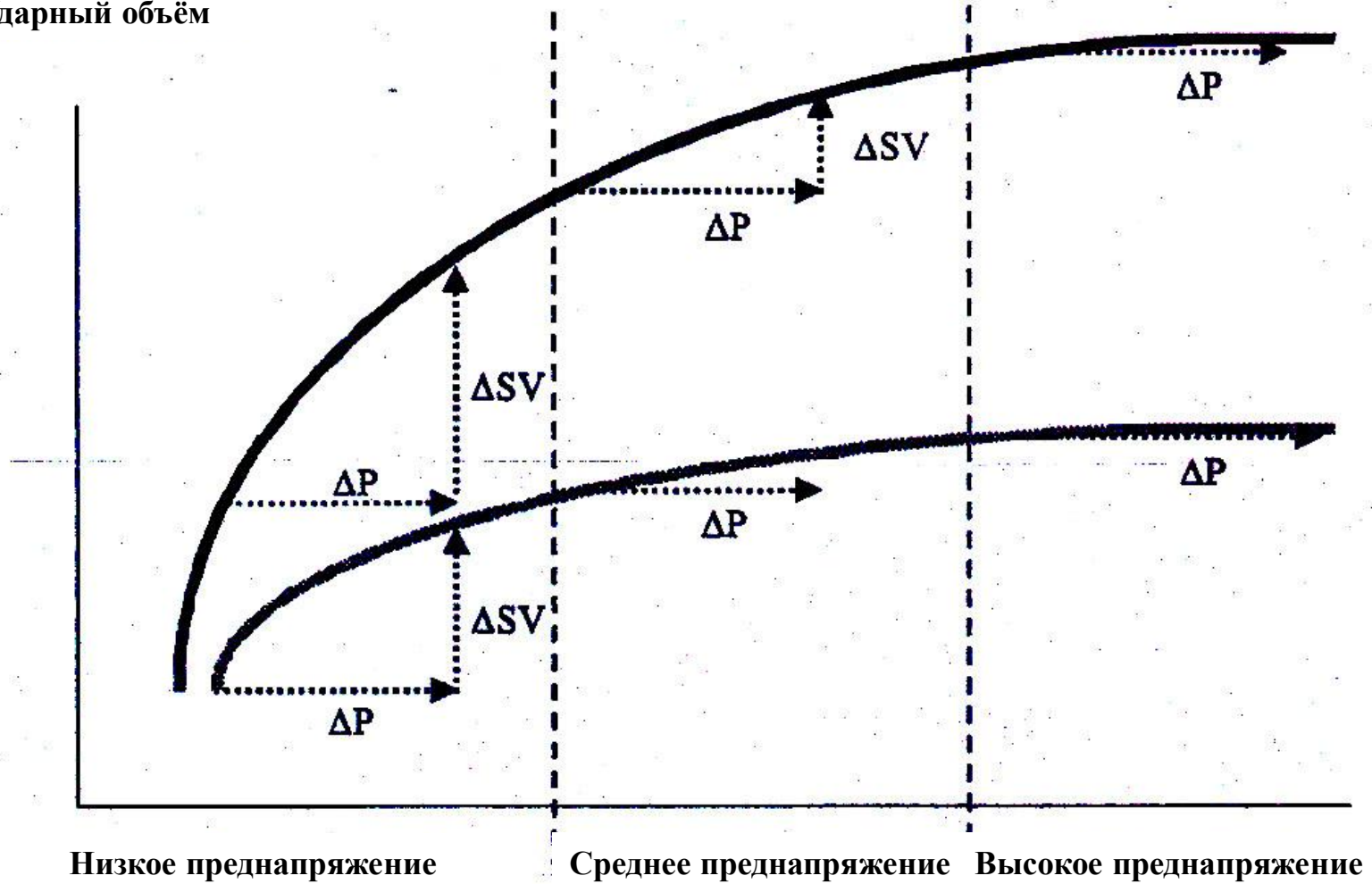


Действие вазодилатации



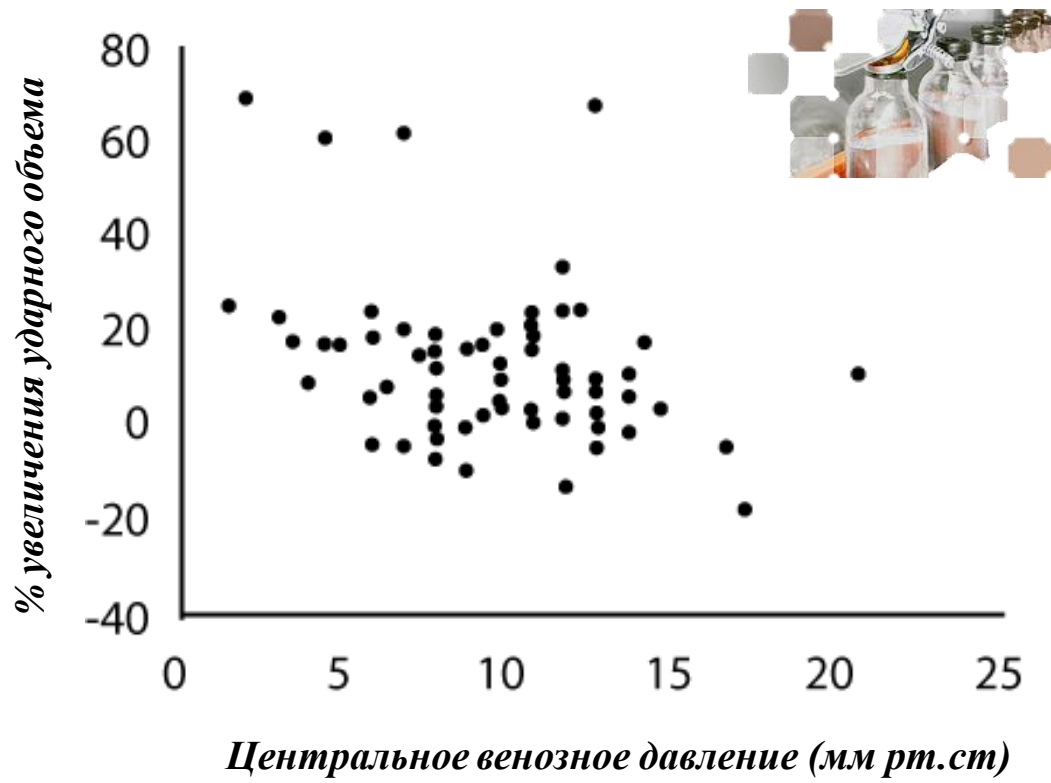


# Ударный объём



Схематическое представление соотношения между преднапряжением здоровых (чёрная линия) и больных (серая линия) желудочков и ударным объёмом. Когда преднапряжение низкое, увеличение преднапряжения ( $\Delta P$ ) ведёт к увеличению ударного объёма ( $\Delta SV$ ) при любой функции желудочков, в то время как при высоком преднапряжении значительное увеличение ударного объёма маловероятно. Напротив, при среднем преднапряжении увеличение ударного объёма больше зависит от функции желудочков (т.е. от наклона кривой), чем от предварительного напряжения; таким образом, оценка преднапряжения, если оно высокое или низкое, может помочь в прогнозировании ответа на инфузионную терапию.

## Противоречие?



## Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

- **Коррекция тяжелой гипотонии улучшает тканевую перфузию и сопровождается улучшением исхода**
- **Оптимальное артериальное давление еще предстоит определить, но среднее артериальное давление в **65 мм рт. ст.** выглядит адекватным для многих ситуаций. Могут быть и индивидуальные различия**

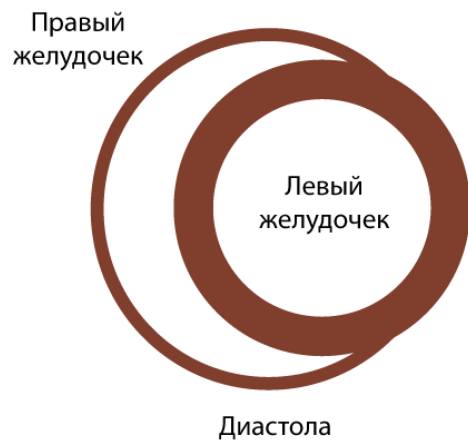


## **Среднее артериальное давление и центральное венозное давление**

- Их нельзя назвать ни чувствительными, ни специфичными переменными для оценки эффективности инфузионной терапии
- Если полагаться только на эти показатели при проведении инфузионной терапии, то ее проведение можно назвать эмпирическим, или слепым



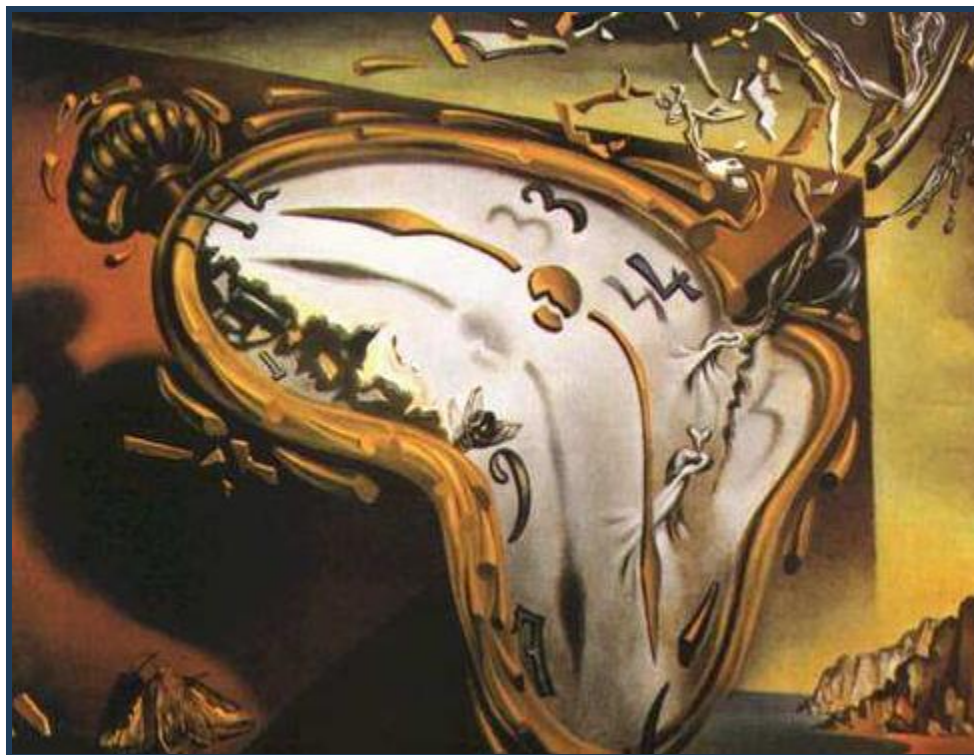
## Патофизиология правожелудочковой недостаточности

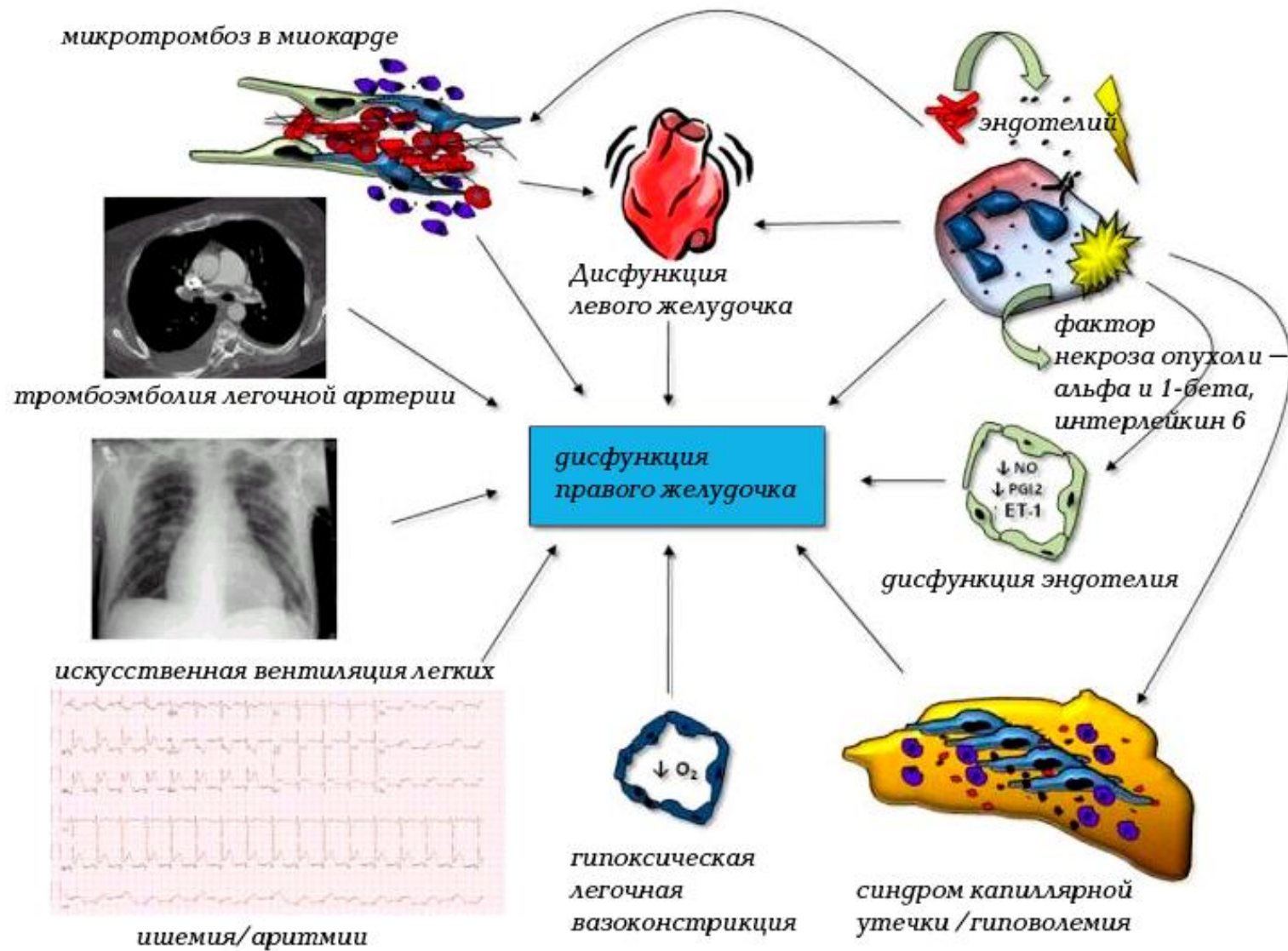


## **Оптимальное артериальное давление при септическом шоке**

- **Гипотония является ключевым признаком септического шока, но настолько ли важна ее коррекция?**
- **Если да, то, каково должно быть оптимальное артериальное давление?**

## Время влияет на сепсис





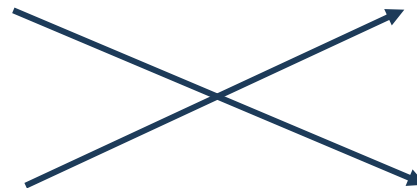
## Лечение гипотонии и неадекватной микроциркуляции

- Типичный клинический сценарий
  - ✓ Пациентка с затянувшейся гипотонией или шоком
  - ✓ Уже начата адекватная и агрессивная инфузионная терапия
  - ✓ Лечение выглядит недостаточным
  
- Какой вазопрессор или другой препарат подействует?
  
- Каковы доказательства?



## Шок, этапы лечения

- Во-первых – инфузионная терапия (коррекция гиповолемии)
- Вазопрессоры
- Инотропная поддержка





**«...при сомнениях - объем!»**

## Восстановление объема

**Восстановление объема/нагрузка жидкостью, с целью увеличения преднагрузки, является общепринятым терапевтическим принципом при сепсисе и септическом шоке**  
*Sepsis guidelines 2008/2010*

**Но**

**Восстановление объема является только одним шагом к стабилизации гемодинамики!**

**Каковы точки приложения восстановления объема?**

**Когда начинать и в какой промежуток времени мы должны действовать?**

**Какой раствор является лучшим?**



*Sepsis guidelines 2008/2010*

# Противоречие?



## Спор коллоидов и кристаллоидов

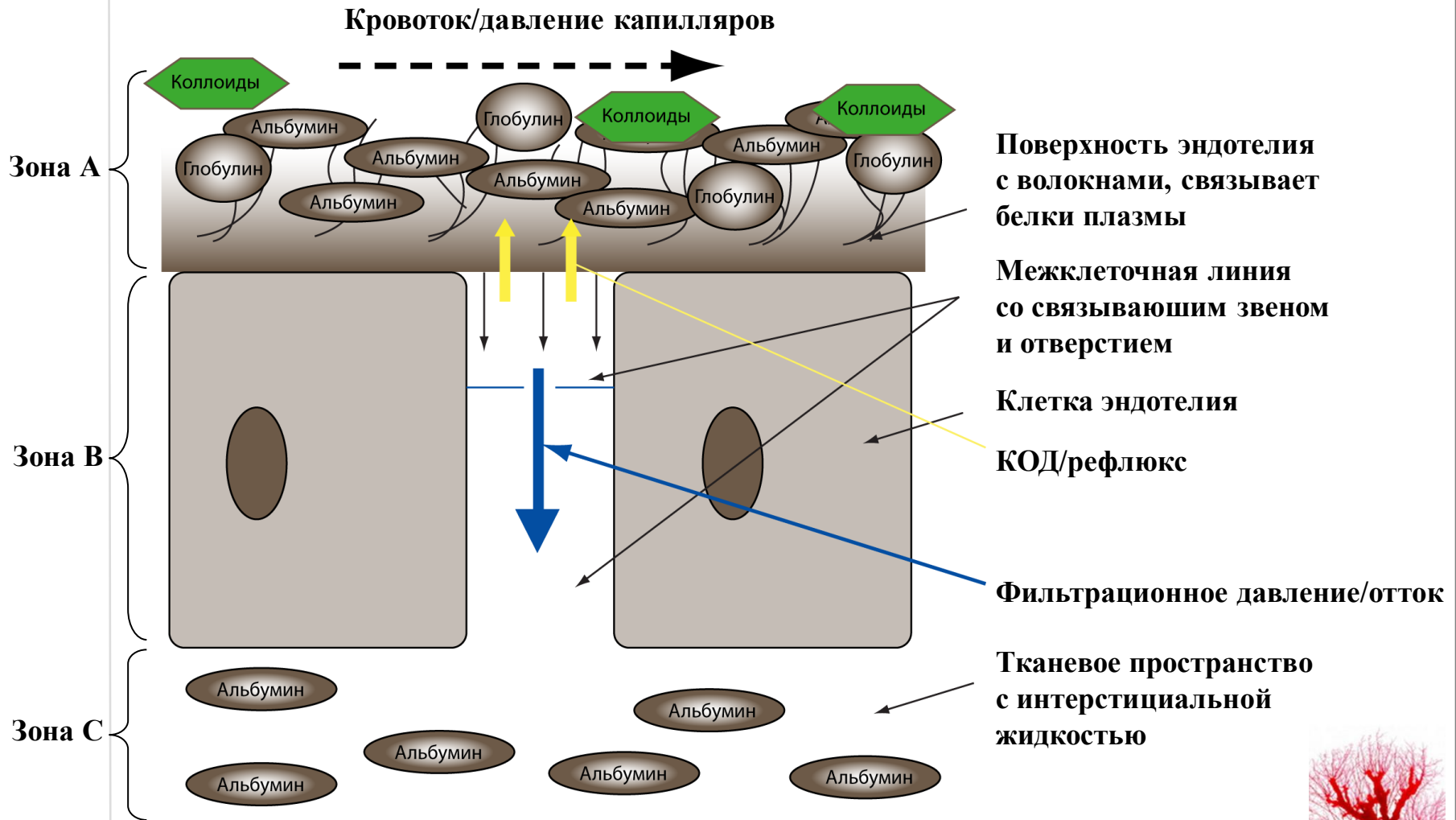


*«Великие дебаты»*





# Модель капилляра



## **Роль альбумина как заместительного раствора для пациентов с сепсисом: систематический обзор и мета-анализ** *(Crit Care Med 2011; 39: 386–391)*

*Anthony P. Delaney, MD, FCICM, Arina Dan, MD, FCICM, John McCaffrey, MD, FCICM; Simon Finfer, MD, FCICM*

### **Почему альбумин может быть полезен?**

- **Замещение объема**
- **Повышение коллоидного онкотического давления**
- **Транспорт молекул/лекарств**
- **Связывание эндотоксина**
- **Противоокислительное действие**
- **Противовоспалительное действие**
- **Ингибирование агрегации тромбоцитов**



## Кристаллоиды

### Сбалансированный кристаллоидный раствор:

- Осмолярность: 290–300 мосмоль/кг

Na<sup>+</sup> 154 ммоль/л

**Изотонический**

- Cl<sup>-</sup> 103–05 ммоль/л

**Гиперхлорамический ацидоз**

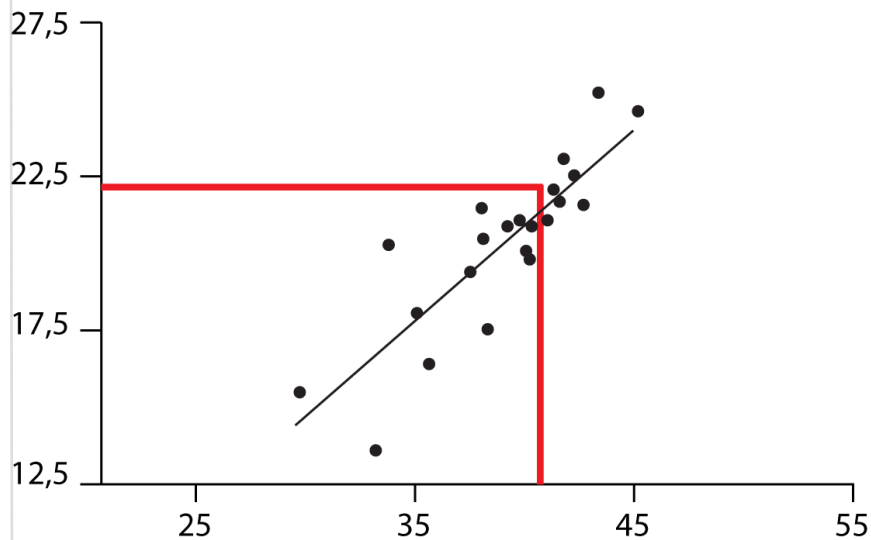
- Буферезированный  
с ацетатом или малат

**Уменьшение потребления O<sub>2</sub>**

**Лактоацидоз**

## Гиперхлоремический ацидоз

- Значительная ионная разница = 140  
 $(\text{Na}^+) + 4 (\text{K}^+) - 104 (\text{Cl}^-) = 40$



- Кристаллоиды с высоким содержанием  $\text{Cl}^-$ , например 154 ммоль/л – увеличение  $\text{Cl}^-$ , что ведет к гиперхлоремическому ацидозу, что ведет к повышению уровня ИЛ6, ИЛ10, ФНОальфа, нуклеарного фактора каппа-В

- ✓ Снижается сократительная способность миокарда
- ✓ Вазодилатация
- ✓ Уменьшение катехоламинов
- ✓ Коагулопатия
- ✓ Снижение скорости клубочковой фильтрации

**Усиление провоспалительной реакции**

Мониторинг  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$

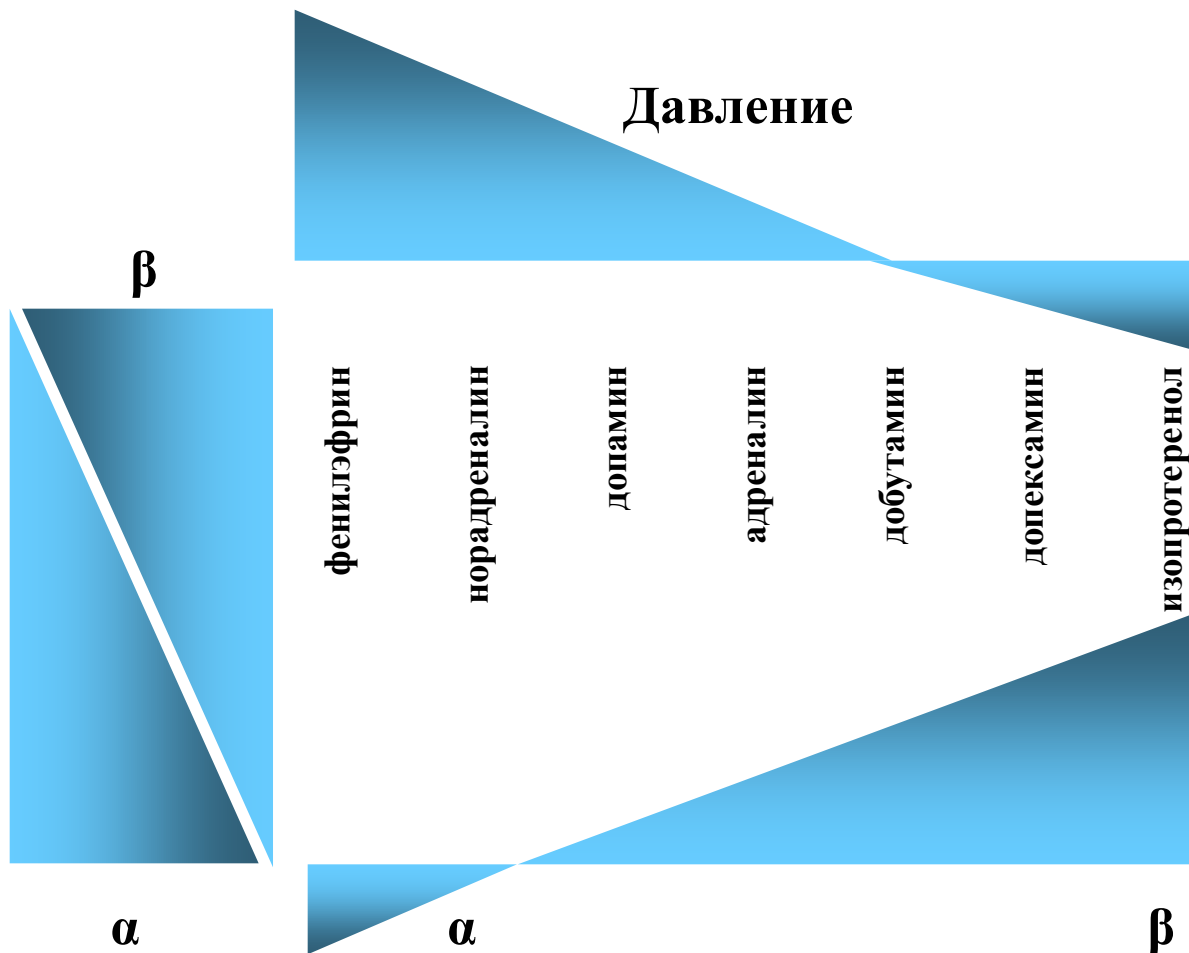
Баланс кристаллоидных растворов с физиологическим раствором хлорида натрия

# Клинический обзор

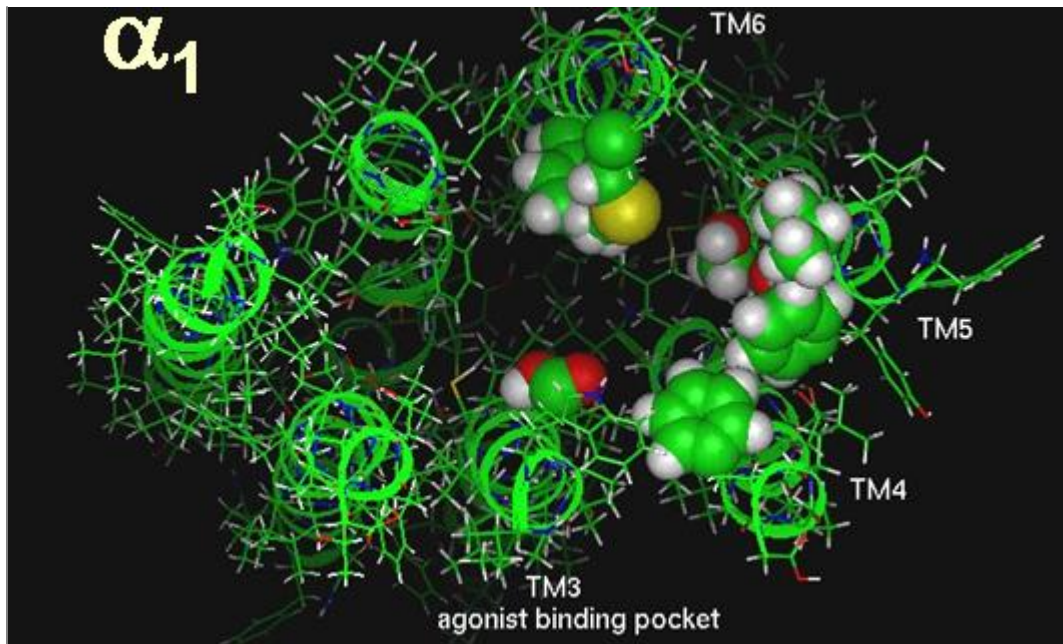
*American Journal of Critical care and respiratory medicine, Vol 183, 2011*

*Вазоактивные препараты при циркуляторном шоке*

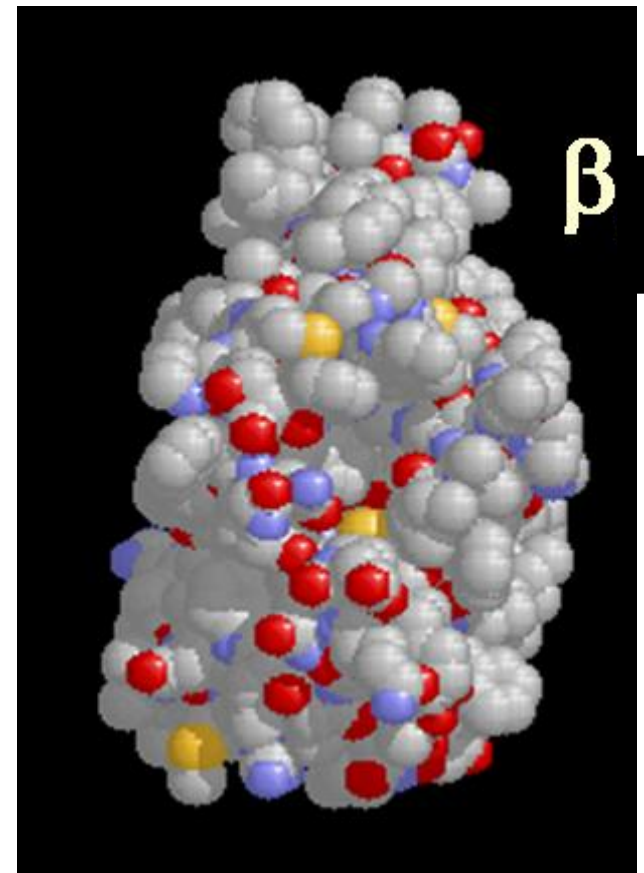
Изопротеренол  
 Допексамин  
 Добутамин  
 Адреналин  
 Норадреналин  
 Фенилэфрин







Агонист-связывающий карман



# Раздражение рецепторов

## Рецепторы $\alpha$

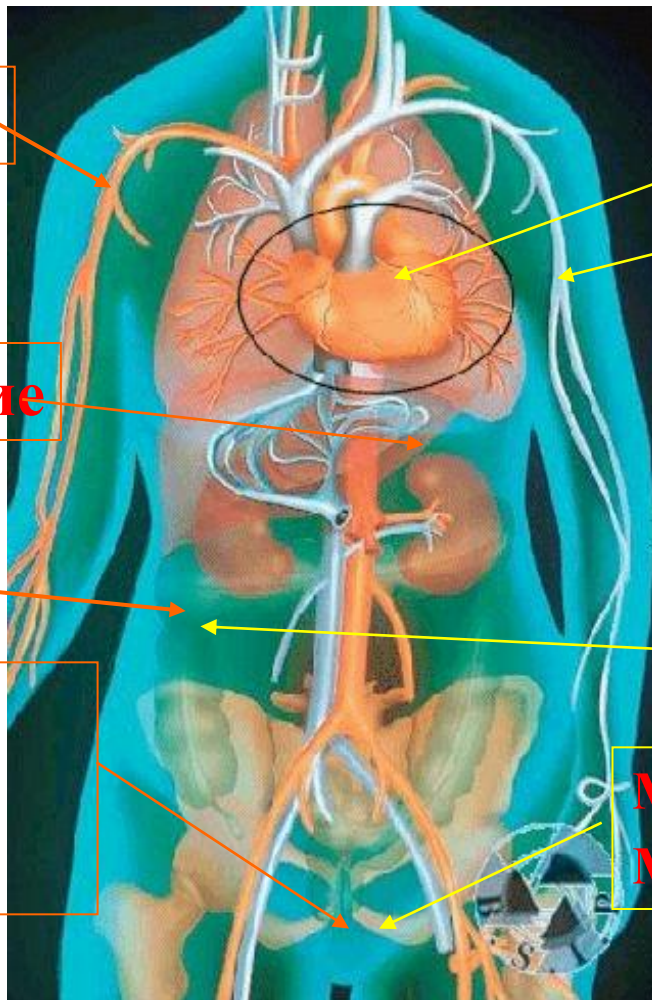
вазоконстрикция

Селезенка : сжатие

Расслабление

Матка : сжатие

Мочеточник : сжатие



## Рецепторы $\beta$

Возбуждение

вазодилатация

Скелетная  
мышца : ↗  
сжатие

Расслабление

Матка : расслабление

Мочеточник : расслабление

## Текущее применение

- Крупное европейское мультицентровое когортное исследование в 198 палатах интенсивной терапии (исследование SOAP)

- ✓ *Норэпинефрин в 80% (32% SU)*
- ✓ *Допамин 35% (9%)*
- ✓ *Эпинефрин 23% (5%)*

*Sakr Y, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis outcome in acutely ill patients (SOAP) study. Crit Care Medicine 2006; 34:599–597.*

- Канадские врачи палаты интенсивной терапии – 63% респондентов

- ✓ *83% применяют вазопрессоры*
- ✓ *Норэпинефрин является вазопрессором выбора (95%)*

*Lamontagne et al., Vasopressor administration and sepsis: A survey of Canadian intensivists. J Crit Care 2011*



## Эпинефрин и микроциркуляция

- **Сильный альфа-подобный вазоконстриктор**
- **Положительное инотропное и хронотропное действие**
- **Уменьшение кровотока внутренних органов и почек**
- **Тахиаритмии**
- **Метаболический ацидоз**
- **Гиперлактатемия**
- **Гипергликемия**
- **Гипокалиемия**

## **Кампания по выживанию при сепсисе: 2008**

- **Поддержание среднего АД более 65 мм рт. ст.**
- **Допамин или норэпинефрин в качестве препаратов первой линии  
при гипотонии на фоне септического шока**
- **Фенилэфрин, эпинефрин и вазопрессин не должны являться препаратами первого выбора**
- **Вазопрессин 0,03 IU/мин можно добавить к норэпинефрину**
- **Эпинефрин при шоке плохо реагирует на допамин и норэпинефрин**

## Сравнение норадреналина и допамина при лечении сепсиса\*



**Мета-анализ выполнен**  
*Djillali Annane* для **Surviving Sepsis Campaign**

*\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598*



## Характеристики мета-анализа



**6** Рандомизированных,  
опубликованных  
исследований\*

**2043** Пациента  
с сепсисом

- De Backer D. N Engl J Med 2010; 362:779–789;
- Marik PE. JAMA 1994; 272:1354–1357;
- Mathur RDAC. Indian J Crit Care Med 2007; 11:186–191;
- Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831;
- Patel GP. Shock 2010; 33:375–380;
- Ruokonen E. Crit Care Med 1993; 21:1296–1303



## Выживаемость больных с сепсисом в течение 28 дней\*

**Норадреналин на 9% снижает смертность у больных с сепсисом, при сравнении с допамином**

Относительный риск выжить в течение 28 дней при сепсисе. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

## Риск развития аритмий у больных с сепсисом\*

**Норадреналин снижает риск развития аритмий на 65–53% при сравнении с допамином**

Относительный риск развития аритмий у больных с сепсисом. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



\*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598*

## Норэпинефрин плюс добутамин против чистого эпинефрина при лечении септического шока: рандомизированное исследование

*Djillali Annane, Phillipe Vignan, Alain Renault, Pierre-Edouard Ballaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troche, Jean-Damien Ricard, Gerard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant for the CATS Study Group*

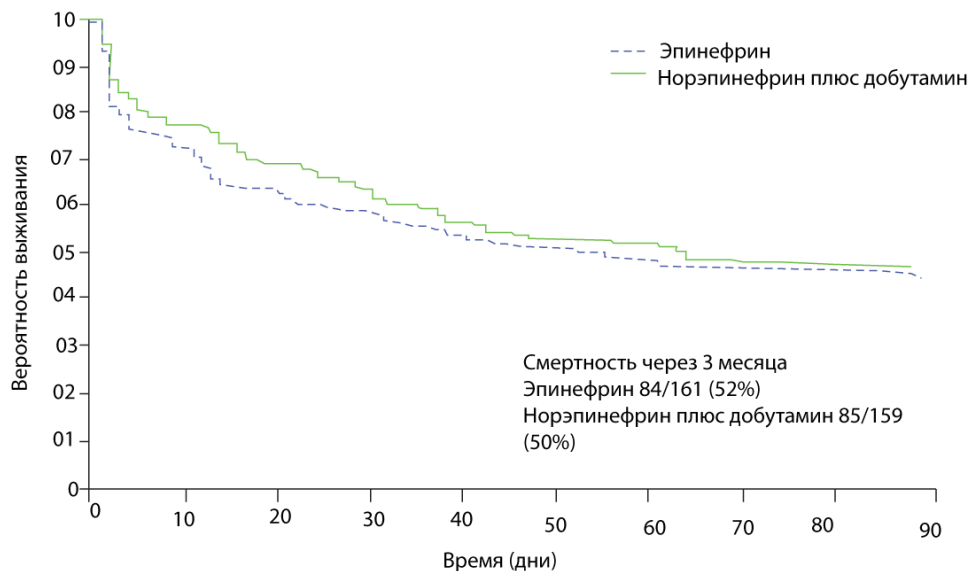


**N = 330** пациентов  
с септическим шоком  
Норэпинефрин + добутамин  
*против*  
Эпинефрин + плацебо

Отсутствие разницы  
**в смертности**  
и заболеваемости

Выше лактат, ниже рН  
в течение 4 дней

Нет разницы в показателях  
аритмии, ишемии



Пациентов в группе риска

Эпинефрин	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74
Норэпинефрин плюс добутамин	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84

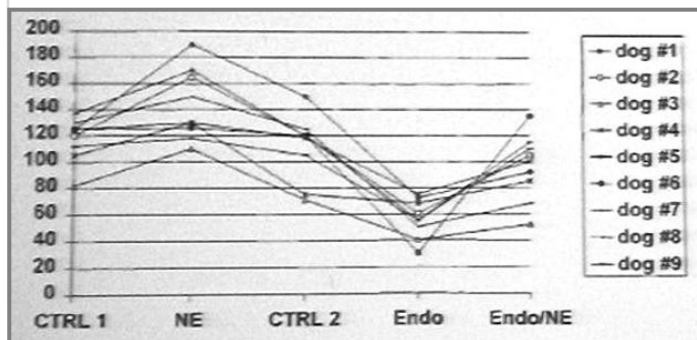
*Lancet 2007;370: 676–684*



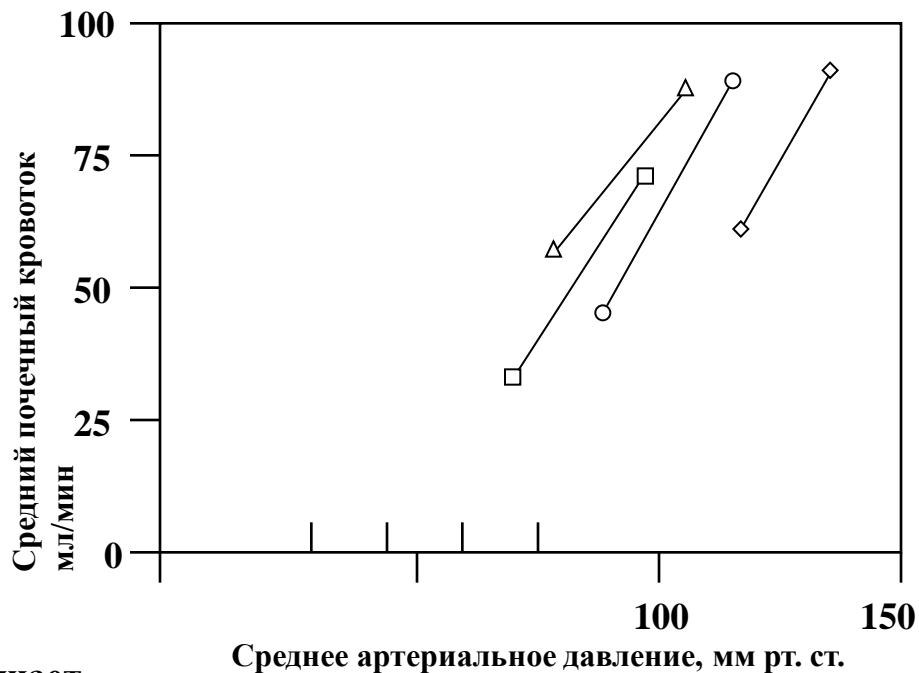


## Влияние норэпинефрина на сосуды почек при нормальной и эндотоксической дозе

*Cardiopulmonary Research Laboratory, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center; and Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania*



- Эндотоксические дозы
- Кривые P/Q
- Норэпинефрин 0,3 мкг/кг/мин
- Норэпинефрин повысил перфузионное давление
- При эндотоксемии норэпинефрин повышает почечный кровоток

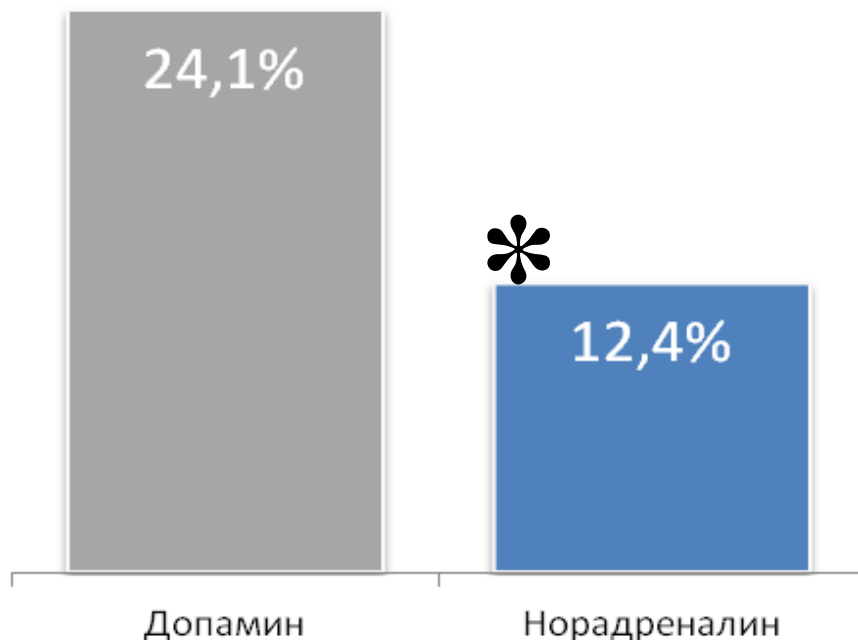


*Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, Stephen R. Wisniewski, and Michael R. Pinsky*

# Норадреналин vs Допамин

**Норадреналин в 2 раза снижает риск развития аритмий**

Частота развития аритмий

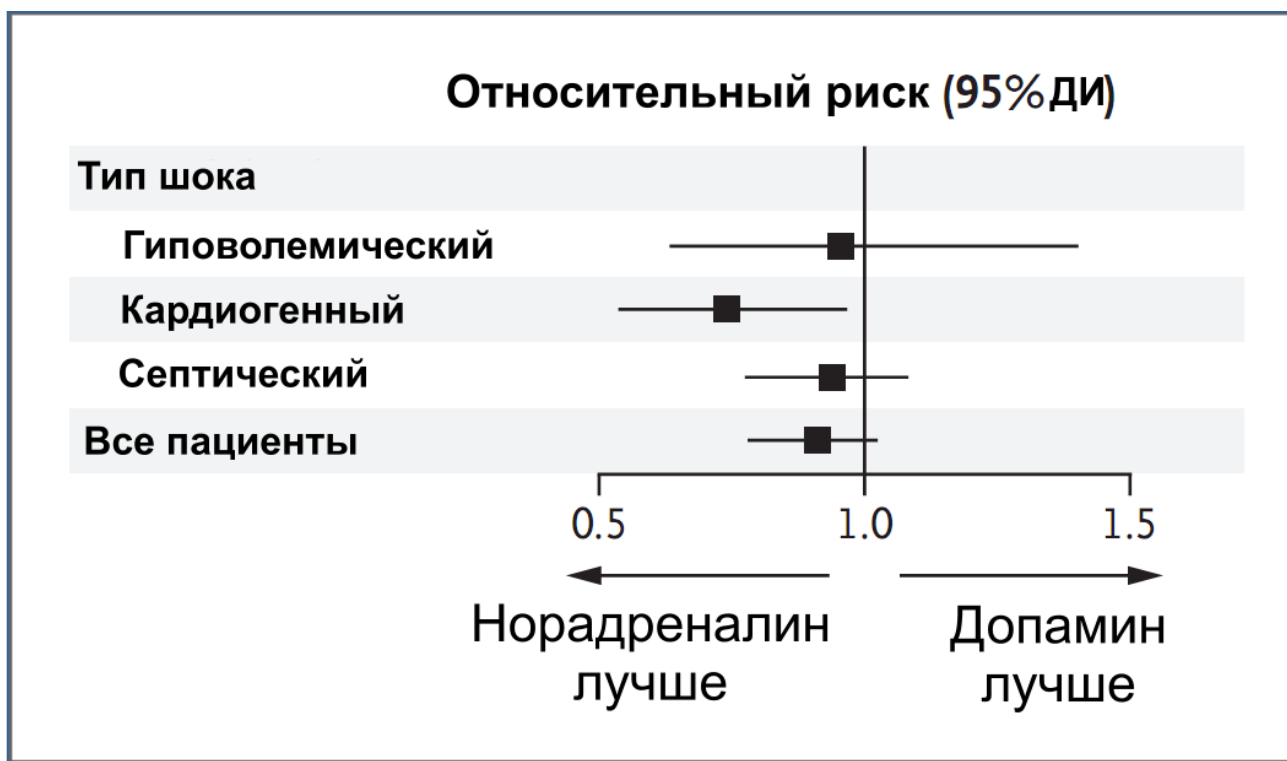


Фибрилляция предсердий

Фибрилляция желудочков

Желудочковая тахикардия

## Норадреналин лучше допамина при разных типах шока



*Daniel De Backer et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. N Engl J Med 2010;362:779–789*



Special Article

## Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008\*

**...НОРАДРЕНАЛИН рекомендован в качестве  
вазопрессора «первой линии» при  
септическом шоке...**





Издаётся с 1812 г.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

4 марта 2010 г.

Изд. 362 №9

## Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтнье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.\*

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты вещества первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

#### МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании различия в показателях смертности при доверии к случаю артериальной группе дофамина пациентов в состоянии шока по методу Каплан-Майера).

# 0,19 мкг/кг/мин

#### ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.V., A.V, J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербеекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии I3H1, Медицинский университет Вены, Вена

анестезии и реанимации при шоке при исследовании. Запросы на получение дополнительной информации направляются в редакцию журнала в Брюссель, ул. Монтенепольского, 29, 1050 Брюссель, Бельгия. Контактный телефон: +32 (0) 2 764 7611. Электронная почта: [nlm@nlm.be](mailto:nlm@nlm.be).

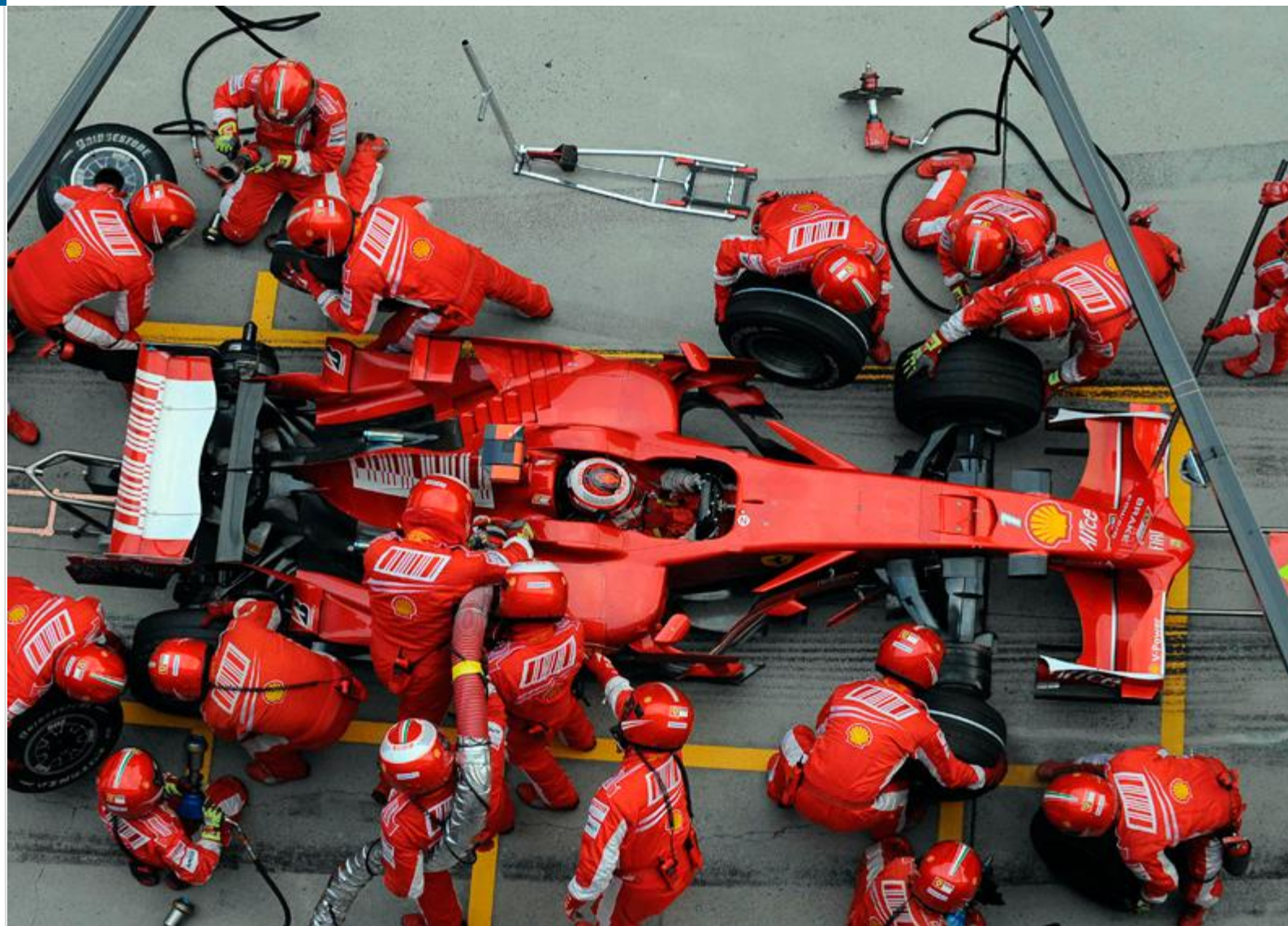
группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89  
Все права защищены (c) 2010  
Медицинское общество Массачусетса

## «Столько информации, и так мало времени»



*Поздние годы  
Питера Сафара*



*Мультидисциплинарный подход*





*Мультидисциплинарный подход*

## **Выводы:**

- **Инфузионная терапия может сопровождаться осложнениями, если ее объем недостаточен или избыточен**
- **«Ограничение» или «оптимизация» не являются противоречием, целью инфузионной терапии является достижение адекватного баланса жидкости.**
- **Эмпирическая коррекция инфузионной терапии по среднему артериальному давлению или центральному венозному давлению является недостаточной.**
- **Коррекция инфузии по данным сердечного выброса или зависимых от него показателей дает хорошие результаты у пациентов из группы высокого риска.**



**Спасибо за внимание!**